

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of :  
Mari HARA et al. :  
Serial No. NEW : **Attn: APPLICATION BRANCH**  
Filed July 30, 2003 : **Attorney Docket No. 2003-1035A**

PROCESS FOR PRODUCING (3R,  
5S)-(E)-7-[2-CYCLOPROPYL-4-  
(4-FLUOROPHENYL)-QUINOLIN-3YL]-3,5-  
DIHYDROXYHEPT-6-ENIC ACID ESTERS  
**(Rule 1.53(b) Continuation of**  
**International Application No. PCT/JP02/00835,**  
**Filed February 1, 2002)**

THE COMMISSIONER IS AUTHORIZED  
TO CHARGE ANY DEFICIENCY IN THE  
FEE FOR THIS PAPER TO DEPOSIT  
ACCOUNT NO. 23-0975.

**CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 U.S.C. § 119**

Commissioner for Patents  
P.O. Box 1450  
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

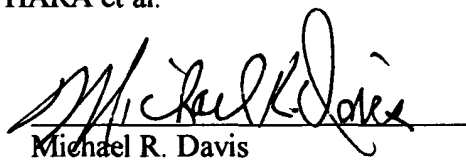
Applicants in the above-entitled application hereby claim the date of priority under the International Convention of Japanese Patent Application No. 2001-26316, filed February 2, 2001, and Japanese Patent Application No. 2001-331480, filed October 29, 2001, as acknowledged in the Declaration of this application.

Certified copies of the Japanese Patent Applications are submitted herewith.

Respectfully submitted,

Mari HARA et al.

By:



Michael R. Davis

Registration No. 25,134

Attorney for Applicants

MRD/pth  
Washington, D.C. 20006-1021  
Telephone (202) 721-8200  
Facsimile (202) 721-8250  
July 30, 2003

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

1316

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2001年10月29日

出 願 番 号

Application Number:

特願2001-331480

[ ST.10/C ]:

[ JP 2001-331480 ]

出 願 人

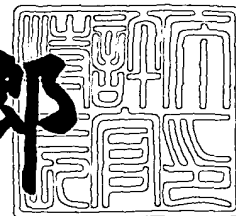
Applicant(s):

日産化学工業株式会社  
三菱化学株式会社

2003年 7月 4日

特 許 庁 長 官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3053360

【書類名】 特許願

【整理番号】 J07054

【提出日】 平成13年10月29日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C 59/00

【発明の名称】 3, 5 - ジオキソ - 6 - ヘプテン酸誘導体類の製造方法及びその中間体

【請求項の数】 4

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学株式会社内

【氏名】 詫摩 勇樹

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学株式会社内

【氏名】 桂田 学

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学株式会社内

【氏名】 細川 明美

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学株式会社内

【氏名】 松本 陽一

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学株式会社内

【氏名】 春日 優三

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町 1 0 0 0 番地 三菱化学  
株式会社内

【氏名】 渡辺 尚之

【特許出願人】

【識別番号】 000003986

【氏名又は名称】 日産化学工業株式会社

【特許出願人】

【識別番号】 000005968

【氏名又は名称】 三菱化学株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068065

【弁理士】

【氏名又は名称】 長谷川 一

【選任した代理人】

【識別番号】 100077436

【弁理士】

【氏名又は名称】 松田 寿美子

【選任した代理人】

【識別番号】 100077078

【弁理士】

【氏名又は名称】 近藤 久美

【選任した代理人】

【識別番号】 100082186

【弁理士】

【氏名又は名称】 南野 雅明

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 010102

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9807571

【包括委任状番号】 9807574

【包括委任状番号】 9807573

【包括委任状番号】 0009029

【プルーフの要否】 要

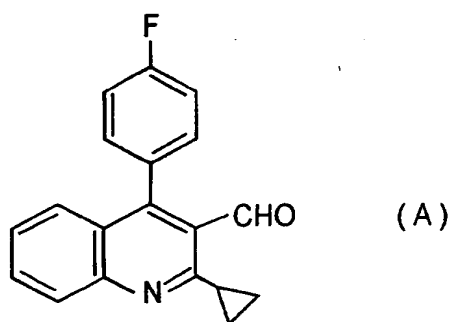
【書類名】 明細書

【発明の名称】 3, 5-ジオキソ-6-ヘプテン酸誘導体類の製造方法及びその中間体

【特許請求の範囲】

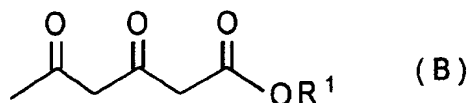
【請求項1】 下記式(A)

【化1】



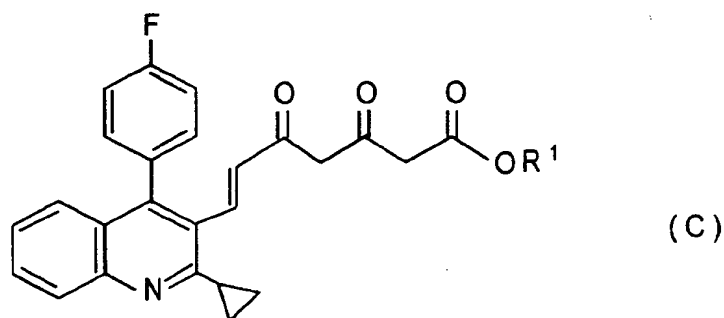
で表される2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-カルボアルデヒドと下記一般式(B)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は、水素原子、アルキル基、アラルキル基またはアリール基を示す。) で表される化合物とを縮合反応させることを特徴とする下記一般式(C)

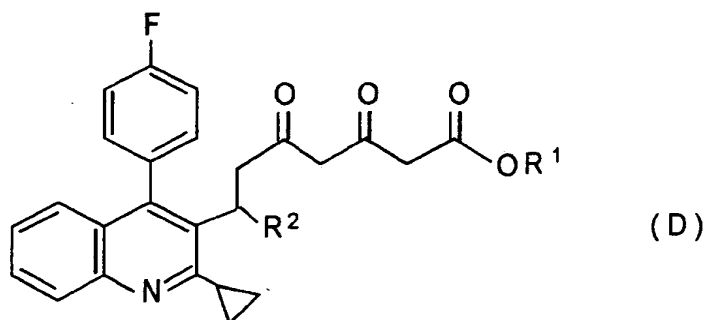
【化3】



(式中、R<sup>1</sup>は、前述と同義である。) で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 2】 上記式 (A) で表される化合物及び一般式 (B) で表される化合物との縮合反応により一般式 (C) で表される化合物またはその塩を製造するに当たり、製造中間体として下記一般式 (D)

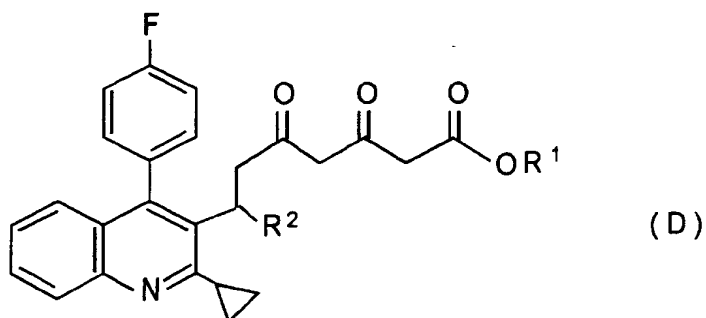
【化 4】



(式中、 $R^1$ は、前述と同義であり、 $R^2$ は、水酸基、ハロゲン原子、シリルオキシ基、スルホニルオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルキルチオカルボニルオキシ基、アルコキシチオカルボニルオキシ基、またはアルキルチオチオカルボニルオキシ基を示す。) で表される化合物またはその塩を経由することを特徴とする請求項 1 に記載の製造方法。

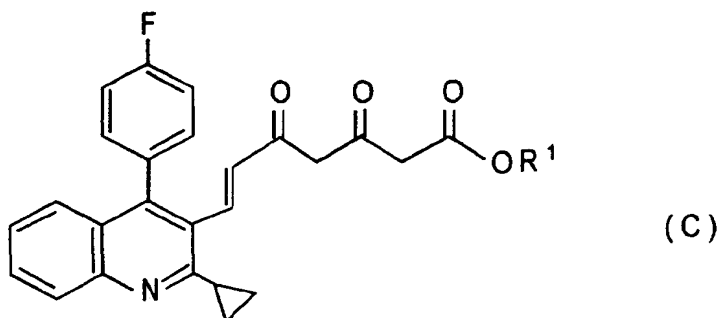
【請求項 3】 下記一般式 (D)

【化 5】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前述と同義である。) で表される化合物またはその塩から $R^2$ を脱離反応させることを特徴とする下記一般式 (C)

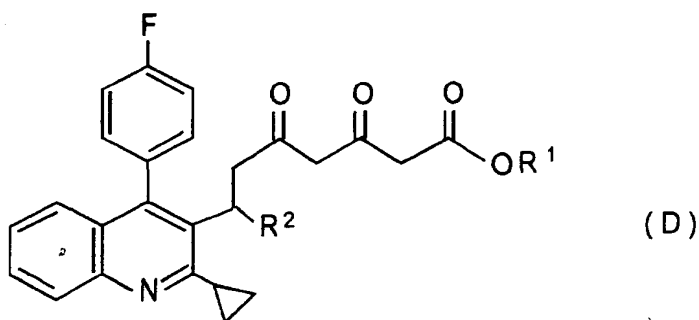
【化 6】



(式中、 $R^1$ は、前述と同義である。) で表される化合物またはその塩の製造方法。

【請求項 4】 下記一般式 (D)

【化 7】



(式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は、前述と同義である。) で表される化合物。

【発明の詳細な説明】

【0 0 0 1】

【発明の属する技術分野】

本発明は、(3 R, 5 S) - (E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸エステル類の合成に必要な、前記一般式 (C) で表される  $\beta$  - ジケトカルボン酸エステル誘導体の新しい製造方法に関するものである。一般式 (C) で表される化合物から誘導される、(3 R, 5 S) - (E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸は、特開平 1 - 2 7 9 8 6 6 号公報に記載されているように、3 - ヒドロキシ - 3 - メチルグルタリル - CoA 還元酵素を阻害し、血

中コレステロール低下剤として有用である。

【0002】

【従来の技術】

(3R, 5S) - (E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸を工業的に製造する方法としては、エナールとケトエステルとを縮合反応させて得られるβ - ヒドロキシケトエステルのカルボニル基を還元する（特開平1 - 279866号公報及びJournal of Chromatography A, 832 (1999) p55-65）方法が知られている。しかしながら、これらの方法では、反応生成物が光学異性体混合物になるため、最終工程において、クロマトグラフィーなどにより所望の光学活性体化合物のみに分離・精製する必要がある。最終工程での異性体分離はロスも多く工業的には安価な効率的製法とは言えない。

一方、一般式（C）で表されるβ - ジケトカルボン酸エステルを立体選択的に還元すれば異性体の量が少なく望ましいが、このジケトカルボン酸エステルについては、特開平6 - 329679号においては原料として使用されているだけで、具体的製造法については記載されていない。

【0003】

【本発明が解決しようとする課題】

従って、上記有用な原料である一般式（C）で表される化合物であるβ - ジケトカルボン酸エステル類を効率よく製造する方法の出現が望まれていた。

【0004】

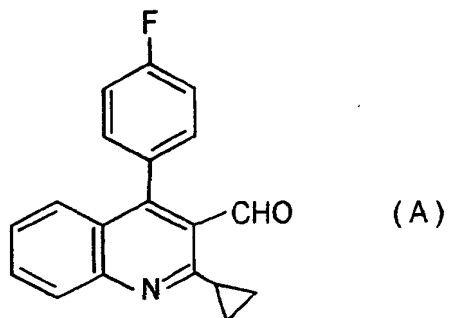
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討した結果、式（A）で表される化合物と一般式（B）で表される化合物とを縮合反応させることにより、一般式（C）で表される化合物を製造することができること及び上記縮合反応の製造中間体である一般式（D）で表される化合物の脱水反応等によっても、簡便で、効率的に一般式（C）で表される化合物に導けることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0005】

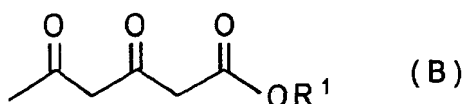
すなわち本発明の要旨は、下記式 (A)

【化 8】



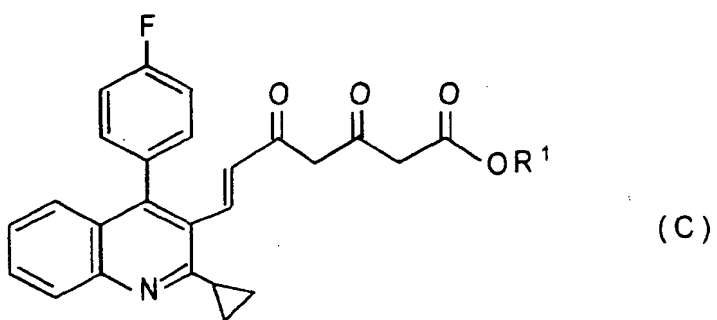
で表される 2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-カルボアルデヒドと下記一般式 (B)

【化 9】



(式中、 $R^1$ は、水素原子、アルキル基、アラルキル基またはアリアル基を示す。) で表される化合物とを縮合反応させることを特徴とする下記一般式 (C)

【化 10】

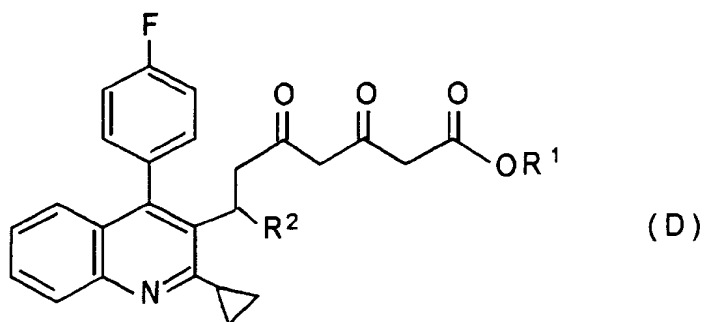


(式中、 $R^1$ は、前述と同義である。) で表される化合物またはその塩の製造方法に存する。

【0006】

本発明の他の要旨は、下記一般式 (D)

## 【化 1 1】



(式中、 $R^1$ は、前述と同義である。 $R^2$ は、水酸基、ハロゲン原子、シリルオキシ基、スルホニルオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルキルチオカルボニルオキシ基、アルコキシチオカルボニルオキシ基、またはアルキルチオチオカルボニルオキシ基を示す。)で表される化合物またはその塩から $R^2$ を脱離反応させることを特徴とする前記一般式(C)で表される化合物またはその塩を製造する方法に存する。

本発明の更なる要旨は、新規化合物である、前記一般式(D)で表される化合物に存する。

## 【0007】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明について詳細に説明する。

本発明の前記一般式(C)で表される化合物またはその塩の製造方法は、式(A)で表される2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-カルボアルデヒド[以下、化合物(A)と称する]と一般式(B)で表される化合物[以下、化合物(B)と称する]とを縮合反応させるものである。

前記一般式(B)において、置換基 $R^1$ は水素原子；メチル基、エチル基、イソプロピル基、シクロヘキシル基等の直鎖、分岐又は環状のアルキル基；ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；または、フェニル基、メシチル基、ナフチル基等のアリール基を示し、これらのうち好ましくは炭素数が1から4までのアルキル基又はフェニル基であり、特に好ましくはメチル基又はエチル基である。

## 【0008】

化合物（A）と化合物（B）との縮合反応は、いわゆるアルドール反応と言われているものと同様の操作で行うことができ、通常、窒素ガスまたは不活性ガス雰囲気下で、化合物（B）を含む溶液中に塩基を加えた後に、この溶液中に化合物（A）を含む溶液を滴下して行う方法が好ましく行われる。

上記縮合反応で使用される塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物；*n*-ブチルリチウム、ターシャリーブチルリチウム等のアルキルリチウム試薬；*t*-ブチルマグネシウムクロリド等のグリニヤール試薬；ナトリウムエトキシド等のアルカリ金属のアルコキシド； $\text{NaNH}_2$ 等が挙げられ、このほか、酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属の酸化物などの固体塩基も挙げられる。このうち好ましくはアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物、 $\text{NaNH}_2$ であり、さらに好ましくは、アルカリ金属水素化物であり、特に好ましくは水素化ナトリウムである。

#### 【0009】

塩基の使用量としては、通常、化合物（B）に対して1.5当量以上、好ましくは2当量以上用いられるが、あまり過剰に用いると副反応がおこり収率が低下することもあるので通常、10当量以下の範囲で用いられる。このうち好ましい範囲としては2～3当量、特に好ましくは2～2.7当量である。

#### 【0010】

反応は、通常、溶媒を用いて行われ、溶媒としては、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；メチルー*t*-ブチルエーテル、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；*N,N*-ジメチルホルムアミドなどの非プロトン性溶媒が使用でき、これらのうち、好ましい溶媒は20℃における誘電率が2.5以上であり、更に好ましくは5以上である。上記好ましい溶媒の具体例としては、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルイミダゾリジノンが挙げられ、特に好ましくはテトラヒドロフランである。

溶媒の使用量は、通常、反応基質に対して0.5倍容量～100倍容量程度用いられ、このうち、工業的な観点から20倍容量以下で行うのが好ましい。

## 【 0 0 1 1 】

反応操作としては、塩基と化合物（B）を混合した後、化合物（A）を添加してもよいし、塩基と化合物（B）を混合したものを化合物（A）中に添加してもよいし、塩基中に化合物（A）と（B）を混合したものを添加してもよいし、化合物（A）と（B）を混合したものに塩基を添加することも可能である。いずれの操作でも反応は進行するが、好ましくは塩基と化合物（B）を混合した後、これに化合物（A）を添加する方法である。

反応は、 $-50^{\circ}\text{C} \sim 100^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-20^{\circ}\text{C} \sim 40^{\circ}\text{C}$ の温度で、通常、30分以上、好ましくは1時間以上反応させ、必要に応じて昇温してもよい。

反応終了後、反応系に水、酢酸、塩化アンモニウム等を加えて反応を停止した後、水洗、分液抽出等の通常の単離・精製操作により、化合物（C）を得ることができる。

## 【 0 0 1 2 】

本発明の化合物（C）の酸付加塩は、上記反応の停止後、水洗し、分液抽出した有機相を必要に応じて濃縮及び／又は冷却したものに酸を加えて攪拌することで得ることができる。

上記酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が挙げられ、このうち好ましくは、塩酸又は有機酸であり、特に好ましくは、塩酸である。

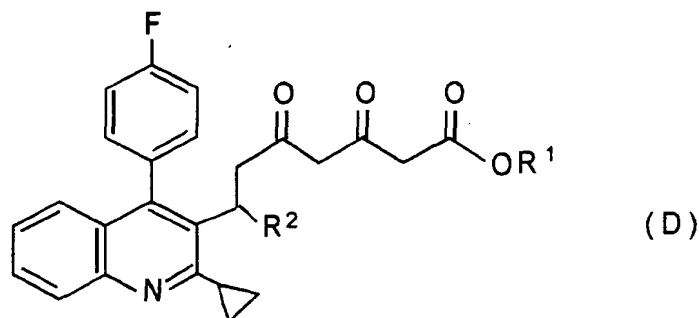
反応操作としては、通常、化合物（C）の溶液に化合物（C）に対して等モル量前後の量の酸を酢酸エチル等の溶媒で希釈したものを滴下しながら加える方法が好ましい。滴下温度としては、化合物（C）の酸付加塩の溶媒に対する溶解度にも依存するが、通常 $60^{\circ}\text{C}$ 以下で行われ、滴下後に必要に応じて冷却や濃縮を行う等、通常の晶析操作に準じて、化合物（C）の酸付加塩を単離することができる。

尚、一般式（C）において $\text{R}^1$ が水素原子の場合には、上記酸の代わりに、アンモニアやアミン類を用いることで、アンモニウム塩やアミン付加塩として得ることもできる。

## 【 0 0 1 3 】

本発明の製造方法では、上記化合物（A）と化合物（B）との縮合反応において、使用する塩基及び溶媒を選択することにより、下記一般式（D）

【化 1 2】



（式中、 $R^1$ は、前述と同義である。 $R^2$ は、水酸基、ハロゲン原子、シリルオキシ基、スルホニルオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルキルチオカルボニルオキシ基、アルコキシチオカルボニルオキシ基、またはアルキルチオチオカルボニルオキシ基を示す。）で表される化合物〔以下、化合物（D）と称する〕またはその塩を経由させてから、化合物（C）を製造することもできる。

【0 0 1 4】

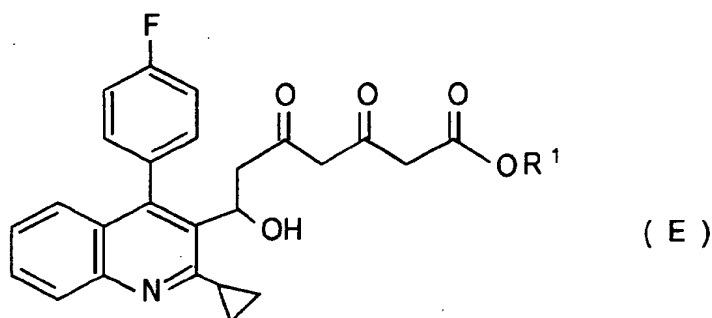
上記化合物（D）の置換基 $R^1$ は前述のものと同様であり、 $R^2$ は、水酸基；塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；トリメチルシリルオキシ基、ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ基などのシリルオキシ基；メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基などのスルホニルオキシ基；アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等のアシルオキシ基；メトキシカルボニルオキシ基、ビニルオキシカルボニルオキシ基等のアルコキシカルボニルオキシ基；メチルチオカルボニルオキシ基などのアルキルチオカルボニルオキシ基；メトキシチオカルボニルオキシ基などのアルコキシチオカルボニルオキシ基；または、メチルチオチオカルボニルオキシ基などのアルキルチオチオカルボニルオキシ基を示し、このうち好ましくは水酸基、スルホニルオキシ基またはアシルオキシ基であり、さらに好ましくは、アシルオキシ基であり、特に好ましくはアセトキシ基である。

上記化合物（D）として好ましい置換基の組み合わせとしては、上記置換基の説明で挙げられている好ましい $R^1$ 及び $R^2$ を組み合わせたものが挙げられる。

【0015】

上記化合物 (D) のうち、置換基  $R^2$  が水酸基の化合物である下記一般式 (E)

【化13】



(式中、 $R^1$ は前記と同義である。) で表される化合物〔以下、化合物 (E) と称する〕は、化合物 (A) と化合物 (B) の縮合反応において使用する塩基として、好ましくはアルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物とアルキルリチウム試薬の併用、あるいはジイソプロピルアミノマグネシウムブロミドを、特に好ましくは  $NaH$  と  $n-BuLi$  との組み合わせで用いることにより得ることができる。

【0016】

塩基として、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物とアルキルリチウム試薬を併用する場合には、アルカリ金属又はアルカリ土類金属の水素化物の使用量は、化合物 (A) に対して等モル量前後、アルキルリチウムの使用量は、化合物 (A) に対して、1.5～2.5 当量前後用いられる。

溶媒としては、前述の縮合反応の説明で挙げたのと同様のものを用いることができ、好ましくは、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、 $N,N$ -ジメチルホルムアミド、 $N,N$ -ジメチルイミダゾリジノン又はジクロロメタンが挙げられる。

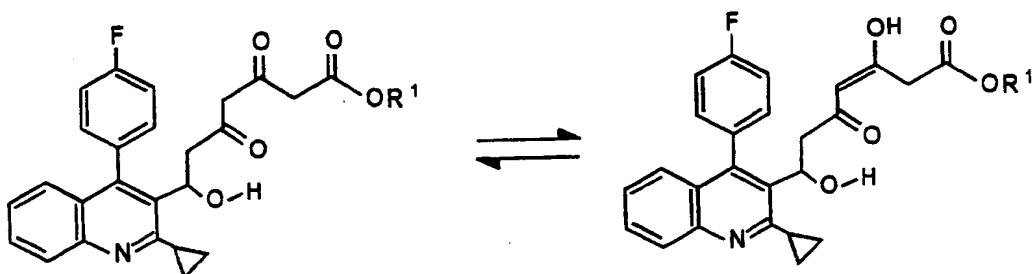
また、反応操作についても、前述の縮合反応の説明で記載したのと同様に行うことができる。

【0017】

尚、上記化合物 (E) は、ケト-エノールの互変異性があり、反応系内等の溶媒中では、下記の両方の化合物の形で存在するが、平衡の関係上、時間が経過

するとエノール体のものが主として存在する。

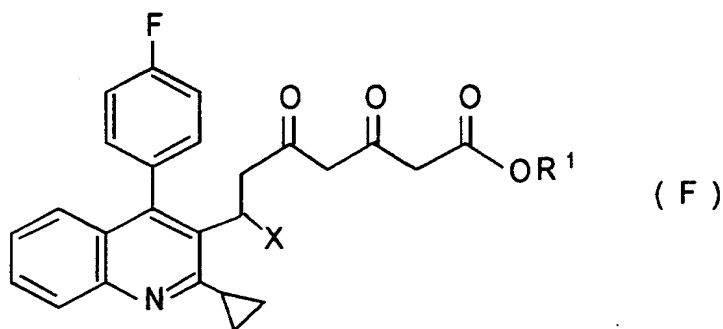
【化14】



【0018】

こうして得られる化合物（E）の脱水反応により化合物（C）またはその塩を直接得ることもできるが、上記化合物（E）の水酸基を脱離基となりうる別の官能基に変換した下記一般式（F）

【化15】



（式中、Xは、ハロゲン原子、シリルオキシ基、スルホニルオキシ基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アルキルチオカルボニルオキシ基、アルコキシチオカルボニルオキシ基、またはアルキルチオチオカルボニルオキシ基を示す。）で表される化合物〔以下、化合物（F）と称する〕を経由させて化合物（C）を得ることもできる。その際、上記化合物（F）は単離しても良いが、単離することなく連続して反応を行うこともできる。尚、上記化合物（E）及び（F）は、有機酸を用い、前述の方法と同様にして、酸付加塩として単離しても良い。

【0019】

化合物（E）から脱水反応にて化合物（C）を直接得る場合は、酸存在下、脱

水反応を行う。

使用する酸としては、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、硫酸、塩酸、酢酸、ホウ酸等のブレンステッド酸、塩化(II)銅、塩化(I)銅、ヨウ化銅、塩化ビスマス、銅トリフラート、スカンジウムトリフラート等のルイス酸、シリカゲル、ゼオライト等の固体酸があげられる。

酸の使用量は、化合物(E)に対して0.01倍モル当量以上、好ましくは0.05倍モル当量乃至100モル当量使用する。

#### 【0020】

本脱水反応においては、さらに脱水剤を共存させてもよいが、本脱水反応では3位のカルボニル基との分子内閉環反応が副反応として起こるため、その副生成物を開環させるためには系内にある程度水分が必要である。従って、脱水剤はある程度反応が進行した後に加えるのが好ましい。

使用する脱水剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、無水酢酸、硫酸マグネシウム、シリカゲル、モレキュラーシーブス等の脱水反応に通常用いられる脱水剤が挙げられ、好ましくは無水酢酸、モレキュラーシーブスが挙げられる。

また、本反応では反応で生成した水を常圧または減圧条件にて留去して反応を行ってもよく、さらに脱水剤と組み合わせて行っても良い。

#### 【0021】

反応溶媒は、トルエン、ベンゼン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；ヘキサン、シクロヘキサン、ヘプタン等の鎖状又は環状の脂肪族炭化水素系溶媒；メチル-tert-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸等のプロトン性極性溶媒が使用でき、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、ベンゼン又は塩化メチレンであり、特に好ましくはテトラヒドロフラン又はトルエンである。

なお、上記のように副反応である分子内閉環反応の問題があるので含水溶媒を使用しても差し支えない。

溶媒の使用量は、通常、反応基質に対して0.5倍容量～100倍容量程度用

いられ、このうち、工業的な観点から 2 0 倍容量以下で行うのが好ましい。

【 0 0 2 2 】

脱水反応は、通常、化合物 (E) を上記溶媒に溶解させ、反応温度 - 2 0 ~ 1 8 0 °C、好ましくは、副反応物の生成量を抑える目的から 0 ~ 1 2 0 °C で行う事が出来る。また、通常の共沸脱水の操作を併用して行うことができ、好ましくは、転化率が一定になったところで水を添加して再び共沸脱水操作を行う。反応終了後は、前述と同様の分液抽出等の単離・精製操作等により、化合物 (C) またはその塩として得ることができる。

【 0 0 2 3 】

化合物 (E) の水酸基を脱離基となりうる別の官能基 X に変換した後に、官能基 X の脱離を行ない化合物 (C) を得る場合、官能基 X への置換反応は、官能基 X の種類にあわせて、通常用いられている導入方法により、置換することができる。例えば、具体的には、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子の場合は、臭化リン、塩化チオニル、塩化スルフリル等のハロゲン化剤を、シリルオキシ基の場合は、対応する塩化シリルを、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基等のスルホニルオキシ基の場合は、対応するスルホニルクロリドまたは無水スルホン酸を、それぞれ塩基の存在下で作用させる方法が挙げられる。アセトキシ基、プロピオニルオキシ基等のアシルオキシ基の場合は対応する酸クロリド、酸無水物またはビニルエステルを、必要に応じて酸または塩基存在下、で作用させる方法が挙げられる。また、アルコキシカルボニルオキシ基、アルキルチオカルボニルオキシ基、アルコキシチオカルボニルオキシ基およびアルキルチオチオカルボニルオキシ基の場合は、対応する塩化物を、必要に応じて塩基存在下で作用させる方法が挙げられる。

【 0 0 2 4 】

こうして得られる化合物 (F) の官能基 X の脱離反応は、塩基存在下または加熱条件下、あるいはこれらを組み合わせた条件下で行う。

使われる塩基としては、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属又はアルカリ土類金属の炭酸塩又は重炭酸塩；水素化ナトリウム等アルカリ金属水素化物などの

無機塩基、または、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、*t*-ブトキシカリウム等の金属アルコラート；トリエチルアミン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]-5-ノネン等のアミン類；ピリジン、ピコリン、ルチジン、N, N-ジメチルアミノピリジン等のピリジン類などの有機塩基が挙げられ、好ましくは、アルカリ金属重炭酸塩、アルカリ金属アルコラート、3級アミン類またはピリジン類であり、特に好ましくは炭酸水素ナトリウム、ナトリウムエトキシド、トリエチルアミン、ピリジンまたはN, N-ジメチルアミノピリジンである。

## 【0025】

脱離反応は、通常、室温以上の反応温度で行われ、50～180℃で行うのが好ましく、特に好ましくは80～120℃である。

化合物(E)から化合物(F)を経由させて化合物(C)を得る場合の反応形式としては、上述の官能基Xへの置換反応の反応液に、必要に応じて塩基を共存させ、そのまま加熱することで、置換反応と脱離反応をワンポットで行うことができるため、工業的には好ましい。

本脱離反応で得られる生成物である化合物(C)及びその塩は、上記反応終了後、水洗、分液抽出等、上述したと同様の通常の単離・精製操作により得ることが出来る。

## 【0026】

本発明において、上記縮合反応により得られる化合物(D)は新規化合物であり、上述した(3R, 5S)-(E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル類の合成原料として有用な化合物である。

更に、本発明の製造方法で得られた化合物(C)またはその塩は、該化合物中のカルボニル基に対し、微生物やキラルなホウ素系還元剤等を用いた公知の立体選択的還元反応によるカルボニル基の還元を行い、必要に応じてアルカリ存在下の条件で脱エステル化反応を行うことで対応するジヒドロキシカルボン酸類とすることが出来る。この様にして得られたジヒドロキシカルボン酸を水酸化ナトリウムや塩化カルシウム等のアルカリ金属、アルカリ土類金属及び／又はそれらの

塩類などで処理することにより、(3R, 5S) - (E) - 7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-3, 5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸の塩を製造することができる。この化合物は前記の如く血中コレステロール低下剤として有用な化合物である。

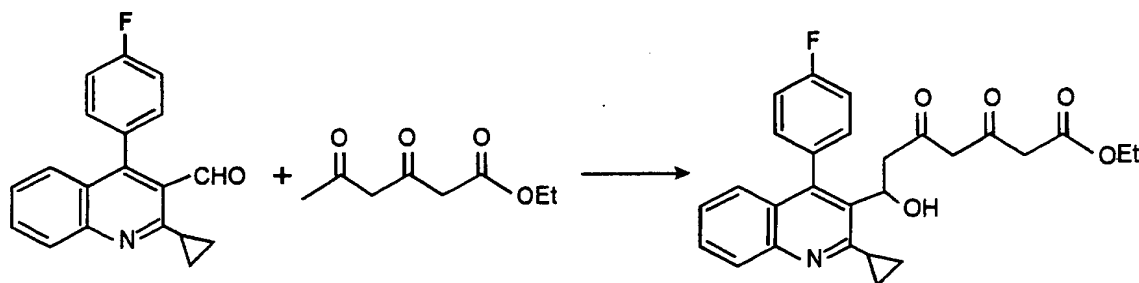
【0027】

【実施例】

以下、実施例によって本発明を更に説明するが、本発明はその要旨を超えない限りこれら実施例に限定されるものではない。

(実施例1)

【化16】



【0028】

油状、60%水素化ナトリウム2.40g、テトラヒドロフラン200mlの混合溶液中に、内温を2℃以下に保ちながら3, 5-ジオキソヘキサン酸エチルエステル10.3g、テトラヒドロフラン40mlの混合液を20分間で滴下した。-10℃にて50分間反応させた後、内温を-20~-15℃に保ちながらn-ブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液75mlを40分間で滴下し、内温2℃以下で40分間反応させた。これに内温を-15℃以下に保ちながら、2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-カルボアルデヒド11.7gとテトラヒドロフラン80mlの混合液を40分間で滴下し、10℃以下で1時間反応させた。内温を5℃以下に保ちながら、反応系に酢酸14.4ml、トルエン40mlを加えた後、水100ml、飽和食塩水100mlにて順次洗浄した。溶媒を留去した後、得られた残査にヘキサン100ml、酢酸エチル5mlを加えて結晶化し、これを濾取、乾燥し、7-[2-シクロプロピル

ル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-7-ヒドロキシ-3,5-ジオキソヘプタン酸エチルエステル16.6g(収率89%)を得た。

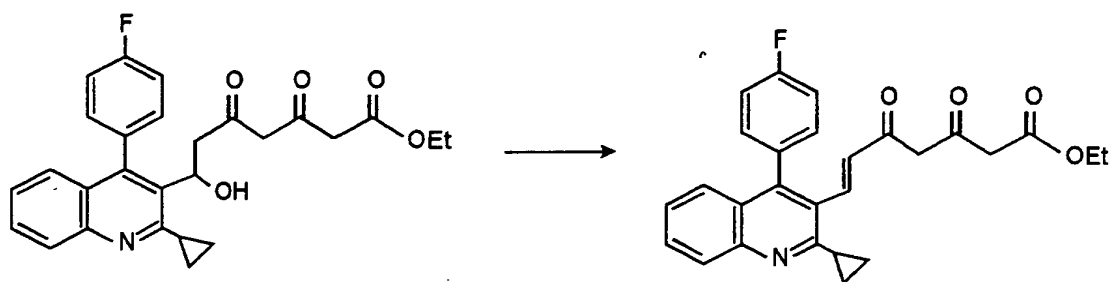
該化合物のNMRは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.11 (2H, m), 1.13 (1H, m), 1.27 (3H, t,  $J=10$ ), 1.76 (1H, m), 2.40 (1H, m), 2.48 (2H, ABq,  $J=66,14$ ), 2.69 (2H, ABq,  $J=52,16$ ), 2.78 (1H, m), 3.30 (1H, m), 4.18 (2H, m), 5.25 (1H, d,  $J=3$ ), 5.58 (1H, dd,  $J=12,4$ ), 7.16 - 7.26 (5H, m), 7.33 (1H, dd,  $J=7,7$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=7,7$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7$ )

【0029】

(実施例2)

【化17】



【0030】

実施例1で得た、7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-7-ヒドロキシ-3,5-ジオキソヘプタン酸エチルエステル20.0gをトルエン120mlに溶解し、シリカゲル10g、無水硫酸マグネシウム8gを加え、95℃にて16時間反応させた。反応系のシリカゲルおよび無機塩を除去した後、溶媒を留去し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=2:1)にて精製し、(6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステルを8.4g(収率44%)を得た。

該化合物のNMRは以下の通りである。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 1.09 (2H, m), 1.28 (3H, t,  $J=7$ ), 1.40 (2H, m),

2.38 (1H, m), 3.40 (2H, s), 4.20 (2H, q, J=7), 5.51 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=16), 7.16 - 7.26 (4H, m), 7.30 - 7.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J=16), 7.63 (1H, m), 7.97 (1H, m)

【 0 0 3 1 】

(実施例 3)

実施例 1 で得た 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジオキソヘプタン酸エチルエステル 5.0 g、トルエン 10 ml、無水 p-トルエンスルホン酸 0.37 g の混合液を 110℃ にて 3 時間反応させた。反応系を重曹水にて洗浄した後、得られる有機層を濃縮し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、(6E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジオキソヘプテン酸エチルエステル 3.0 g (収率 63%) を得た。

【 0 0 3 2 】

(実施例 4)

実施例 1 で得た 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジオキソヘプタン酸エチルエステル 0.50 g、トルエン 20 ml、無水 p-トルエンスルホン酸 0.037 g の混合液を減圧条件下、内温 105℃ にて、反応で生成する水をトルエンとの共沸により留去しながら 1 時間反応させた。常圧に戻した後、反応系に水 0.097 g を加えて 90℃ にて 10 分間反応させた後、再び減圧条件下、内温 105℃ にて、水を留去しながら 1 時間反応させた。反応系を高速液体クロマトグラフィーにて分析し (6E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジオキソヘプテン酸エチルエステル 0.37 g (収率 78%) 相当が生成していることを確認した。

【 0 0 3 3 】

(実施例 5)

実施例 1 で得た 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 7 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジオキソヘプタン酸エチルエス

テル 0.2 g、酢酸ビニル 2 ml の混合液に硫酸 0.01 g を加え、加熱還流にて 5 時間反応させた。反応系を酢酸エチルで希釈した後、重曹水で水洗し、得られる有機層を濃縮し、得られた残査をカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1）にて精製し、(6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステル 0.14 g（収率 73%）を得た。

## 【0034】

## （実施例 6）

実施例 1 で得た 7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-7-ヒドロキシ-3,5-ジオキソヘプタン酸エチルエステル 2.0 g、酢酸 10 ml、無水酢酸 0.66 g、N,N-ジメチル-4-アミノピリジン 0.01 g の混合液を 90℃ にて 4 時間反応させた。反応系を酢酸エチルで希釈し、水、重曹水にて洗浄した後、得られる有機層を濃縮し、得られた残査をヘキサンにて結晶化し、(6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステル 1.55 g（収率 80%）を得た。

## 【0035】

## （実施例 7）

実施例 1 で得た 7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-7-ヒドロキシ-3,5-ジオキソヘプタン酸エチルエステル 0.250 g を、4 モル/L 塩酸/酢酸エチル溶液 5 ml に溶解し、20℃ にて 12 時間攪拌を続行した。反応系を高速液体クロマトグラフィーで分析し、(6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステル 0.198 g（収率 82%）相当が生成している事を確認した。

## 【0036】

## （実施例 8）

油状、60%水素化ナトリウム 1.37 g、テトラヒドロフラン 10 ml の混合溶液中に、内温を 20℃ に保ちながら 3,5-ジオキソヘキサン酸エチルエス

テル 2.36 g、テトラヒドロフラン 10 ml の混合液を 5 分間かけて滴下した。その温度で 1 時間攪拌の後、2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-カルボアルデヒド 2.01 g とテトラヒドロフラン 20 ml の混合液を 20 分間かけて滴下した。4 時間攪拌の後、酢酸 3.09 g と水 20 ml の中に反応液を添加して反応を停止した。酢酸エチル 40 ml で抽出し、有機相を飽和食塩水 20 ml にて洗浄し、無水硫酸ナトリウム 2 g で乾燥した。得られた有機相を分析すると、目的物である (6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステル 2.52 g (収率 82%) が得られた。

溶媒を留去した後、得られた残査に室温にて 4 モル/L 塩酸・酢酸エチル溶液 1.7 ml を添加した。結晶が生成した後、温度を 5℃ まで冷却して、これを濾取、乾燥し、(6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)キノリン-3-イル]-3,5-ジオキソヘプテン酸エチルエステルの塩酸塩 2.49 g (収率 75%) が得られた。

【0037】

【発明の効果】

本発明によれば、血中コレステロール低下剤として有用な (3R, 5S)-(E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-キノリン-3-イル]-3,5-ジヒドロキシヘプト-6-エン酸エステル類の合成のための原料である 3,5-ジオキソ-6-ヘプテン酸エステル類を工業的に容易に製造することができる。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 (3 R, 5 S) - (E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) - キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジヒドロキシヘプト - 6 - エン酸エステル類の合成のための原料である 3, 5 - ジオキソ 6 - ヘプテン酸エステル類の工業的に有効な製造方法を提供する。

【解決手段】

2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - カルボアルデヒドと 3, 5 - ジオキソヘキサン酸エステル類とを縮合反応させることよりなる (6 E) - 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジオキソヘプテン酸エステル類の製造方法、該製造方法において、縮合反応の中間体として 7 位に更に水酸基、ハロゲン原子等の置換基を有する 7 - [2 - シクロプロピル - 4 - (4 - フルオロフェニル) キノリン - 3 - イル] - 3, 5 - ジオキソヘプテン酸エステル類を経由することよりなる製造方法、並びに新規中間体化合物。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000003986]

1. 変更年月日 1990年 8月29日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

氏 名 日産化学工業株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005968]

1. 変更年月日 1994年10月20日  
[変更理由] 名称変更  
住 所 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号  
氏 名 三菱化学株式会社